Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino (Prof. P. FOÀ)

CONTRIBUTO

ALLO

STUDIO ANATOMO-PATOLOGICO E SPERIMENTALE

DELLA

INFEZIONE STREPTOCOCCICA

DEL DOTTOR

EDMONDO ORLANDI

ASSISTENTE



TORINO

TIP. ROUX FRASSATI E C°

1896.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino (Prof. P. FOÀ)

CONTRIBUTO

ALLO

STUDIO ANATOMO-PATOLOGICO E SPERIMENTALE

DELLA

INFEZIONE STREPTOCOCCICA

DEL DOTTOR

EDMONDO ORLANDI

ASSISTENTE



TORINO

TIP. ROUX FRASSATI E C°

1896.

Estratto dalla *Gazzetta Medica di Torino*, nn. 43 e 44, 1896

Fra le molte manifestazioni morbose determinate dallo streptococco, ve ne sono alcune che si limitano ad una data località con sintomi e lesioni ben definite; altre che possono determinare fatti di tale estensione e gravità, da rendere infruttuosi anche i mezzi più energici di cui oggi l'arte medica può disporre per combattere l'invasione di questo microrganismo.

La spiegazione di questa varietà di reperto non sempre si trova nel momento eziologico, ossia non sempre essa è in rapporto con una speciale virulenza dell'agente infettante, ma piuttosto parrebbe trovarsi in condizioni intrinseche dell'organismo, le quali potrebbero predisporlo a maggior diffusione e gravezza del processo infettivo.

Alcune volte si nota l'esistenza di un focolaio infettivo circoscritto, il quale successivamente può generalizzarsi ed è facile allora spiegare la via seguita dall'infezione; altre volte invece, riesce malagevole il determinare per quale via sia entrato e diffuso il micro-organismo infettante, onde l'appellativo dato a questi casi di *infezioni criptogeniche*, le quali, fra gli agenti che la possono determinare, annoverano anche lo streptococco risipelatoso, o suppurativo.

Io devo alla cortesia del chiarissimo prof. F o à la fortuna di poter riferire in questa nota sopra tre casi di infezione streptococcica, seguìti da morte, in cui il reperto anatomico e microscopico a cagione delle lesioni riscontrate in alcuni organi, contribuisce ad allargare la cerchia delle nostre cognizioni in materia di dette infezioni.

Alla descrizione di questi tre casi faccio seguire alcune poche osservazioni sperimentali raccolte col prof. C a r b o n e, avendo noi tentato di vaccinare una piccola asina, per ottenerne del siero antistreptococcico.

I° Caso.

Il primo dei miei casi si riferisce ad un uomo di 54 anni, di professione lavandaio.

Aveva immune il gentilizio e non ricordava nulla delle malattie d'infanzia. All'età di 49 anni riportò una frattura ad un arto inferiore che gli venne schiacciato dalla ruota di un carro; del resto a suo dire fu sempre sano.

Non ebbe malattie veneree nè sifilitiche e non abusò mai nè di vino nè di tabacco.

Due mesi prima che venisse accettato nell'ospedale di San Giovanni, cominciò ad accusare un dolore lancinante alla regione lombare, che, oltre ad un progressivo aumento d'intensità in tale località, si manifestò successivamente agli arti inferiori specialmente dal lato fratturato (il sinistro) e si accentuò tanto da renderlo già dopo un mese impossibilitato a reggersi in piedi e da impedirgli i movimenti di flessione e di erezione sul tronco.

Si mantenne sempre apirettico fino al suo ingresso nell'ospedale e dalla storia clinica, gentilmente favoritami dal dott. Alvazzi, risulta che l'ammalato giaceva costantemente supino nel letto nell'impossibilità di fare movimenti sul tronco.

Erano solo liberi, sebbene dolorosi, i movimenti attivi e passivi dell'arto inferiore di destra; però molto limitati; specialmente quelli di flessione della coscia sul bacino.

Dolorosissimi erano i movimenti passivi dal lato sinistro, dolorosa la pressione sul decorso dei nervi.

Non venne rilevata nessuna lesione della colonna vertebrale; la regione lombare era edematosa.

Nulla al sensorio: così l'esame dei singoli organi non richiamò l'attenzione del medico curante.

Ebbe diarrea nei primi giorni di degenza all'ospedale, meteorismo nell'ultimo giorno di vita, quando si manifestarono anche l'edema al pene, la paralisi vescicale, e si constatarono numerose macchie emorragiche puntiformi diffuse a tutto il corpo, mentre fino allora poche echimosi si erano limitate al malleolo esterno ed alla regione tibiale anteriore di sinistra.

Reperto anatomico. — Il cadavere presenta ampie macchie verdastre, non solo alle parti declivi ma anche sull'addome. La cute è qua e là cosparsa da numerose echimosi puntiformi, talvolta confluenti.

All'incisione dei muscoli si rilevano pure nel loro spessore numerose emorragie.

La dura madre presenta tensione ed esternamente aspetto normale.

Sulla sua pagina interna rilevansi parecchi punti emorragici recenti.

Nulla di notevole alle pie meningi, la sostanza cerebrale è leggermente iperemica.

Torace. — Area cardiaca normale, scoperta.

Scarsa la quantità di liquido nel cavo pericardico.

Si notano anche numerose echimosi tanto sul pericardio parietale che sul viscerale. Il cuore è atrofico, le cavità sono ripiene di sangue fluido nerastro.

Non offre alterazioni, nè agli orifici, nè alle valvole, il miocardio è flaccido e trae al bruno.

Nessuna presenza di liquido nelle cavità toraciche.

Le pleure parietali e viscerali sono gremite da numerose emorragie puntiformi.

I polmoni sono liberi da aderenze, edematosi e con qualche focolaio di bronco-pneumonite ipostatica alla base.

Addome. — Nel cavo addominale, le echimosi sono ancora più numerose e confluenti che non altrove, sia sul mesenterio che sul peritoneo di rivestimento di tutti gli organi.

La milza è aumentata almeno di 4 volte il volume normale. La capsula è tesa, la polpa abbondante, grigio brunastra, con diverse chiazze emorragiche. Non si vedono i follicoli nè si distingue il sistema trabecolare.

Reni di volume normale, capsula svolgibile, parenchima congesto con tracce evidenti di degenerazione degli epitelii canalicolari.

Pelvi e bacinetti renali ripieni di una fine renella urica.

Fegato grasso.

Accanto alla capsula surrenale di destra e ad essa tenacemente aderente si trova un tumore della grossezza di un uovo di pollo, grigio, solido, consistente come una massa sarcomatosa con vaste zone emorragiche.

Al taglio è compatto ed offre gli stessi caratteri.

Capsula surrenale sinistra normale.

Il connettivo paraortico, nervi e ganglii prelombari sono circondati da un denso tessuto d'infiltrazione.

Lo psoas di sinistra presenta pure una vasta zona grigiastra apparentemente neoplastica circondata da emorragie, e che offre gli stessi caratteri indefinibili fra il sarcomatoso ed il linfosarcomatoso del tumore che fa corpo colla capsula surrenale di destra.

Aperto lo speco vertebrale per investigare la ragione dei fenomeni clinici di compressione, si trovò una densa infiltrazione paradurale, più intensa in corrispondenza della regione lombare e dorsale e che scemava verso la cervicale.

Anche la dura madre spinale offriva numerose echimosi.

Le pie meningi ed il midollo erano macroscopicamente di aspetto normalissimo.

Anche il midollo delle ossa era generalmente di aspetto normale, ma qua e là chiazzato da vaste emorragie.

Con tale reperto anatomico si veniva così a confermare la diagnosi clinica di una infezione acuta generale, non potendosi altrimenti interpretare l'enorme ingrossamento della milza, l'innumerevole quantità di echimosi riscontrate, e l'aspetto nerastro fluido del sangue contenuto nel cuore.

Se non che rimaneva a decidere la natura dell'infezione e se il tumore paracapsulare e tutta quella imponente infiltrazione paradurale che circondava anche vasi e nervi, fosse da mettersi in relazione con un processo infettivo, o fosse l'espressione di qualche altro fatto concomitante.

L'indagine batterioscopica a fresco, della milza, del sangue, e del tumore paracapsulare, fece subito escludere che potesse trattarsi d'infezione bacillare, avendo potuto osservare solo scarsissimi cocchi generalmente isolati, e solo di raro uniti a due o tre.

Le colture e le piastre fatte successivamente coi comuni mezzi nutri-

tizi, diedero sviluppo abbondante e nettissimo di uno streptococco che si mostrò attivo per il coniglio, uccidendolo con una dose di $^1/_2$ cmc. in meno di 24 ore.

Si raccolsero varii pezzi del tumore paracapsulare, che come già dissi, macroscopicamente aveva l'aspetto ingannevole di un linfosarcoma e che era del massimo interesse definire se fosse o meno in rapporto col processo infettivo. Si raccolsero pure pezzetti di altri visceri che si studiarono coi mezzi di fissazione d'indurimento e colorazione più comunemente usati per le ricerche istologiche e batteriologiche. Per esser breve mi limito qui ad esporre quello che può riuscire interessante per l'interpretazione del caso, stimando ovvio il ripetere cose note sul reperto dettagliato dei singoli organi.

Il tumore riusciva essenzialmente costituito da una infiltrazione di piccole cellule tondeggianti, con scarsa proliferazione di elementi del connettivo nello spessore del tessuto paracapsulare.

Le maglie del tessuto areolare che trovasi normalmente nelle adiacenze delle capsule surrenali, erano enormemente sfiancate e costituivano direi quasi, lo schema del tumore risultante unicamente da una massa uniforme di elementi linfoidi, mono o polinucleati e da scarsi elementi connettivali giovani.

In varie sezioni si notarono le ampie emorragie già osservate macroscopicamente infiltranti questi tessuti con distruzione degli elementi del sangue.

Il tessuto proprio della capsula non sembrava compromesso.

Mediante la ricerca batteriologica fatta col metodo di colorazione Graam si potè constatare la presenza di cocchi isolati o riuniti in brevi catenelle. Nello spessore del nodo neoplastico si trovarono però scarsissimi ed isolati, raramente uniti a 2 o 3.

Più numerosi invece e riuniti a formare anche delle catenelle, si riscontrarono alla periferia del tumore.

Non si constatò nessuna forma bacillare; le emorragie non erano in rapporto nè con la presenza, nè con una maggior localizzazione di streptococchi. Nei vasi sanguigni, che apparivano dilatati, mi fu possibile solo di rado il riscontrarne.

Nello spessore di questa massa neoplastica potei riconoscere incluso un nucleo di elementi cellulari nervosi, appartenente al ganglio semilunare.

Una struttura perfettamente identica a quella del tumore paracapsulare era pure quella del tessuto d'infiltrazione che circondava la dura madre spinale, che invadeva il connettivo paraortico, i nervi ed i ganglii prelombari e s'infiltrava anche nel muscolo psoas di sinistra con un aspetto neoplastico.

Anche in queste singole zone prese in esame, si riuscì a constatare col metodo Gram la presenza di qualche cocco isolato o unito a catenella.

Fra i fatti più interessanti rilevati negli altri visceri, oltre ad una degenerazione grassa degli epitelii renali, che riuscì evidentissima anche macroscopicamente, si trovò una dilatazione vasale, ed una notevole iperplasia degli elementi della polpa splenica, in special modo chiazzata da numerose e piccole emorragie.

Sia nella milza che nel fegato, si trovarono, benchè scarsissimi, dei cocchi facilmente distinguibili, per lo più localizzati negli spazi linfatici e raramente nei vasi sanguigni. Dove esistevano emorragie nei muscoli si trovarono fibre muscolari o spezzettate o che avevano perduto la caratteristica loro striatura, ed i globuli rossi che divaricavano e s'infiltravano anche talvolta fra le fibre muscolari si mostravano ancora abbastanza ben conservati.

Concludendo; dal reperto istologico risulta che quell'apparente linfoma o linfosarcoma paracapsulare e quelle infiltrazioni che avevano un carattere macroscopico di neoplasma, non erano altro che il prodotto di una imponente reazione infiammatoria, provocata da una infezione streptococcica, quindi malgrado le apparenze macroscopiche, il caso presente non era da ascriversi alla categoria dei neoplasmi.

Rimane ancora a stabilire quale fosse la via d'ingresso dell'infezione, e per quali condizioni il processo d'infiltrazione si fosse limitato a talune località.

Riguardo alla via per cui avvenne l'infezione, mi riservo di parlarne dopo l'esposizione dei tre casi; in quanto poi alla localizzazione delle alterazioni si deve ammettere ch'esse si limitassero a dati tessuti, o perchè il microorganismo ha trovato in essi condizioni più favorevoli per lo sviluppo, o perchè condizioni preesistenti hanno fatto sì, che date parti ne risentissero maggiormente delle altre dei prodotti di elaborazione dell'agente infettante.

Nel nostro caso però non abbiamo riscontrato nel tumore o là dove l'infiltrazione infiammatoria era più accentuata, una corrispondente maggior invasione di streptococchi, anzi nella massa neoplastica stessa paracapsulare erano scarsi e preferibilmente localizzati alla periferia. Perciò io propenderei a ritenere che l'infiltrazione non sia stata in rapporto con talune condizioni favorevoli allo sviluppo dello streptococco, ma bensì colla sensibilità maggiore dei tessuti per i veleni del microorganismo stesso.

Questo riguarda la reazione dei tessuti, ma nel reperto di questo caso vi ha un altro fatto che mi importa di rilevare, ed è il carattere emorragico che ha assunto l'infezione.

Specialmente per gli studi di Charrin, Sanarelli, Demel, Silva, Tizzoni e Rossi Doria, si ritiene oggidì che tali manifestazioni emorragiche non sieno in diretta dipendenza del microorganismo, il quale può essere ricercato invano nel terreno dell'emorragia; ma in rapporto coll'azione dei tossici prodotti dall'agente infettivo, i quali ledono le pareti dei piccoli vasi.

Tuttavia nel caso presente, a differenza da quello che ha osservato il dott. Demel sullo stafilococco, io ho notato la presenza di streptococchi nelle emorragie muscolari e nel midollo delle ossa.

II° Caso.

Teresa G. di anni 60, maritata, di professione cuoca, ricoverata pure nella Sezione Alvazzi.

Nulla di speciale nel gentilizio.

Ebbe 7 parti a termine, e fu regolarmente mestruata fino all'età di 40 anni.

Disse d'aver goduto buona salute fino ad 8 giorni prima di entrare nell'Ospedale, quando fu colpita da febbre, cefalea e dolori che cominciarono ai gomiti e si diffusero alle spalle ed ai ginocchi.

Era di costituzione scheletrica regolare.

All'esame somatico fatto al suo ingresso nell'Ospedale, non si rilevò che una diffusione del primo tono cardiaco, cui però non si annesse grande importanza essendo l'organo nei limiti normali.

D'altro non presentava che una leggera tumefazione del gomito sinistro con senso di fluttuazione. Polso 72 battiti al minuto, piccolo, irregolare.

Temp. 38,6. — Traccie di albumina nelle orine nei giorni seguenti, e manifestazione di altro ascesso intramuscolare appena al disopra del gomito di destra, che venne aperto parimenti a quello di sinistra, estraendone abbondante quantità di pus.

Da ultimo si constatò un'altra tumefazione nella regione laterale esterna della gamba destra seguìta da successiva raccolta di pus; ebbe violenti scariche diarroiche e vomito frequente. Aumentò l'albumina nelle orine, s'aggiunse dolore vivo alla regione ipocondriaca destra, la temperatura salì a 39,6, il polso a 120, e l'ammalata mancò in coma profondo dopo un mese circa di degenza nell'Ospedale.

Autopsia fatta 16 ore dopo la morte.

Cadavere ben conservato; permane la rigidità cadaverica e poche macchie ipostatiche si trovano limitate alle parti declivi del corpo. Nulla d'interessante al capo.

Cuore dilatato pieno di sangue fluido, scolorito.

Miocardio flaccido. Liscia l'intima dell'aorta; nulla agli orifici ed alle valvole, liscio e trasparente l'endocardio.

Polmoni aerati nella parte alta. Ipostasi ed edema intenso alla base.

Milza aumentata almeno del doppio in volume. Capsula trasparente, polpa abbondante, scura. Ai due poli della milza si trovano due grossi infarti irregolarmente cuneiformi, scoloriti, poltacei. Specialmente quello al polo superiore è rammollito al centro e spappolabile facilmente.

Rene sinistro aumentato di volume, capsula svolgibile, rimossa la quale, risultano due infarti recenti della grossezza di una noce.

La sostanza corticale è torbida.

Il rene destro è completamente anemico e necrotico, ridotto di volume, molle, facilmente lacerabile.

Tali fatti relativi alla milza ed ai reni sono sostenuti da trombosi dell'arteria splenica e delle emulgenti.

Il fegato è di volume normale, pallido e molle.

Nulla di notevole nell'intestino che presenta una mucosa sottile ed un contenuto diarroico tenuissimo.

Nulla ai genitali.

Liscia l'intima dell'aorta. Un coagulo facilmente staccabile vi si trova aderente in alto.

Occlusione completa per trombosi dell'arteria iliaca e dei suoi rami.

Angina follicolare cronica; dura e grossa la base della lingua.

Nulla d'interessante all'esame della trachea.

Ascessi simmetrici ai gomiti con parziale distruzione delle masse muscolari nel cui spessore si notano infiltrazioni e piccole raccolte di pus.

Già l'esame del sangue e del pus tratto dagli ascessi muscolari bastava ad orientare sulla natura della infezione, poichè nei molteplici preparati fatti, si trovarono numerosi cocchi appaiati e spesso disposti in catenelle più o meno lunghe.

Si fecero tuttavia colture e piastre sia dagli ascessi muscolari che dagli infarti della milza, come pure direttamente dal sangue.

In diversi tubi si ebbe lo sviluppo netto di uno streptococco, e precisamente lo si ebbe puro dal sangue e dalla milza, e queste colture uccidevano il coniglio in 40—50 ore alla dose di $^1/_2$ cmc.

Dagli ascessi invece che erano stati aperti in vita, si ebbe anche sviluppo di altre varietà bacteriche e bacillari, che non mi curai di decifrare, essendosi state eseguite in queste parti delle operazioni, e non avendo evidentemente i microorganismi che qui si associarono, avuto alcuna partecipazione nel processo infettivo generalizzato, unicamente sostenuto dallo streptococco che si trovò in coltura pura.

Oltre all'esame batteriologico anche in questo caso si raccolsero vari pezzi dei diversi visceri maggiormente lesi, e si trattarono coi mezzi più opportuni pel successivo esame istologico.

Richiamavano speciale attenzione gli infarti della milza e del rene sinistro, la necrosi del destro e più di tutto ancora la *trombosi del tronco celiaco e delle emulgenti*; oltre a questo la lesione dei muscoli invasi dagli ascessi.

Reperto istologico. — Milza. — All'intorno di estese aree necrotiche di tessuti che non si ponno colorare e che costituiscono gl'infarti della milza,

notasi una zona d'infiltrazione parvicellulare. I vasi dell'organo sono dilatati e ripieni di sangue.

Nessuna alterazione della capsula e delle trabecole. Si trovano scarsi microrganismi isolati negli spazi linfatici, ed alcuni di essi sono inglobati in leucociti con detriti di globuli rossi.

Nei reni le alterazioni necrotiche, degenerative ed infiammatorie sono ancor più gravi che negli altri visceri.

Come ho già riferito nella necroscopia, il rene destro appariva completamente scolorito, non solo per intensa anemia, ma per necrosi.

Anche le sezioni microscopiche di quest'organo confermarono di poi una vera necrosi di tutto il parenchima dell'organo.

Riesce solo possibile colorare scarsi nuclei di elementi connettivi. Tutti gli elementi epiteliali dei canalicoli, i vasi ed i glomeruli si confondono in una massa unica, scolorita, uniforme, in cui non riesce nemmeno più possibile discernere la struttura delle singole parti dell'organo.

I microrganismi, almeno quelli suscettibili a colorazione, sono qui estremamente rari.

L'arteria emulgente corrispondente è dilatata e completamente trombosata.

Circa però le alterazioni in essa riscontrate parlerò in seguito.

Nel rene sinistro, che offriva parecchi infarti, le aree di necrosi erano più limitate, poco accentuate le alterazioni degenerative, e scarsa la reazione infiammatoria.

In talune parti gli epitelii dei canalicoli contorti sono completamente staccati dalla parete, disgregati fra di loro, e formano una massa incolora, granulosa, uniforme, senza che si possano in essa distinguere nè elementi, nè nucleo, e che chiude quasi completamente il lume dell'ansa o del canalicolo. Quivi s'incontrano anche frequenti cristalli urici che si trovano molto più numerosi in corrispondenza degli infarti.

I vasi sono dilatati, alcuni trombozzati.

Nei glomeruli ad una infiltrazione infiammatoria si associa talvolta un ispessimento dell'endotelio vasale.

In corrispondenza degli infarti, il parenchima ha caratteri di una completa mortificazione come il rene destro, e le aree necrotiche sono circondate da una zona d'infiltrazione dove si riscontra più facilmente che altrove qualche streptococco.

Il reperto del fegato non offrì nulla di speciale interesse.

Dove si trovano ascessi si nota una abbondantissima infiltrazione interfibrillare, oltre alla quale sonvi vere raccolte di leucociti più o meno estese secondo la vastità dell'ascesso.

I vasi sono dilatati e ripieni di sangue.

Rilevanti fenomeni degenerativi hanno alterato le fibre muscolari in prossimità di tali raccolte purolenti.

Alcune di esse tendono a scomparire ed a venir sostituite da connettivo, altre hanno perduto la loro striatura caratteristica, e presentano frammentazione del loro sarcolemma con forme di sfibrillamento longitudinale e trasversale.

È rilevante la proliferazione nucleare, ed imponente l'infiltrazione infiammatoria in tutta la zona limitrofa agli ascessi.

Il fatto più interessante però riscontrato nell'esame microscopico di questo caso, sta nell'alterazione vasale, poichè, come abbiamo visto, dalla trombosi dei vasi dipendevano sia la necrosi completa del rene destro, che gl'infarti del rene sinistro e della milza.

Ora da sezioni praticate della trombosi delle emulgenti della splenica e del tronco celiaco, risultarono lesioni perfettamente analoghe e che riassumo brevemente.

Esse consistevano essenzialmente in una grave periarterite.

L'avventizia era invasa da una ricca infiltrazione cellulare recente, quasi uniforme tutto all'intorno del tronco vasale.

Tale infiltrazione non interessava punto la tonaca media e l'intima.

L'intima non sembrava affatto alterata, ma la media presentava un aspetto edematoso.

Il lume dei vasi era ripieno di sangue più o meno alterato e non si trovò che qualche scarsa forma di micrococco poco discernibile.

Forme scarse ma decisamente nette di cocchi e streptococchi le ho trovate invece nell'avventizia e preferibilmente alla periferia della sezione del vaso, dove la reazione infiammatoria sembrava più grave.

Da quanto ho esposto si può ritenere quindi che le trombosi in questo caso non erano dovute all'azione diretta di un microorganismo, ma alle alterazioni determinate sulle pareti vasali dai prodotti tossici di una infezione streptococcica, la quale era limitata all'avventizia, e che pure ha potuto creare condizioni favorevoli ad una trombosi coll'azione dei suoi tossici sulle altre tonache vasali.

Questa forma di trombosi determinata dall'azione tossica dei prodotti di alcuni microrganismi sulla intima, senza che nè questa nè la media vengano da esso invase, costituisce un reperto, se non nuovo, certamente importantissimo nel quadro patologico delle infezioni, come ne fanno fede le lesioni riscontrate nel nostro caso e ad essa consecutive.

Lo scorso anno il prof. Foà all'Accademia di Medicina di Torino, riferì su un caso di aneurisma spurio dell'aorta in cui una localizzazione

di streptococchi nell'avventizia della porzione sottodiaframmatica, aveva provocato una necrosi delle fibre muscolari ed elastiche della media e dell'intima, necrosi che diede per conseguenza una lacerazione con formazione di un aneurisma spurio periaortico, senza che risultasse evidente la partecipazione delle tonache interne dell'aorta alla infiltrazione infiammatoria dell'avventizia.

La differenza che passa fra il caso descritto dal prof. Foà ed il caso presente è tanto spiccata che non è proprio il caso di richiamare su di essa speciale attenzione. Solo m'importa far rilevare come, benchè i fenomeni infiammatori si siano in entrambi i casi limitati all'avventizia, gli esiti siano stati tanto differenti.

Nel caso del prof. Foà si ebbe la rottura delle tonache vasali con formazione di un aneurisma; nel caso presente, non si ebbe alcuna lacerazione, ma bensì una trombosi.

Quale la ragione dell'assenza di fenomeni infiammatorii nell'intima e nella tonaca media di processi tanto gravi?

Sarà ciò in relazione probabilmente alle condizioni anatomiche della struttura vasale, essendo l'avventizia ricca, oltre che di vasi, di linfatici dove noi sappiamo localizzarsi preferibilmente lo streptococco.

L'esito diverso seguìto nei due casi poi, io lo ritengo in rapporto colle condizioni preesistenti delle pareti vascolari nei punti di localizzazione.

III° Caso.

Certo Luigi A., manuale, dell'età di 49 anni, venne ricoverato all'ospedale di San Giovanni nella sezione del dottor Pescarolo, che gentilmente mi favorì di dati clinici.

Non aveva nulla di notevole nel gentilizio, e non ricordava d'aver sofferto malattie nell'infanzia.

Due anni fa ebbe un flemmone al braccio destro, del quale guarì perfettamente dopo un mese di cura.

La malattia presente durò nove giorni. Iniziò con brividi di freddo, febbre, cefalea, inappetenza, malessere generale, rossore e tumefazione dell'avambraccio destro.

Questi fenomeni si aggravarono tanto da indurlo a ricoverarsi nell'ospedale il giorno 11 maggio 1896.

All'esame somatico non si rilevò alcuna alterazione dei sensi. La lingua era patinosa. Nulla di notevole offriva all'apparato respiratorio ed al cuore.

All'angolo interno dell'occhio sinistro presentava una tumefazione ed un arrossamento erisipelaceo della cute che si estendeva alla radice ed al dorso del naso.

L'avambraccio destro era enormemente aumentato di volume, con forte arrossamento della pelle e numerose bolle flittenulari. Tale arrossamento e tumefazione si estendevano sia al dorso che al palmo della mano in basso ed a tutta la metà del braccio, con linfangioite che si estendeva ancora superiormente.

Anche in corrispondenza dell'articolazione tibiotarsea di sinistra eravi notevole tumefazione ed arrossamento della cute.

Temp. 39,2.

Polsi 100 — Subdelirio.

Morì la notte successiva del suo ingresso nell'ospedale.

L'autopsia venne eseguita 48 ore circa dopo la morte.

Alle alterazioni cutanee già menzionate nel reperto clinico, si aggiunsero estese macchie da putrefazione, nelle parti declivi non solo, ma anche nelle pareti addominali.

Rigidità cadaverica scomparsa.

Dura madre di tensione normale.

Vuoto il seno longitudinale. Iperemia della sostanza cerebrale.

L'area cardiaca è scoperta per aderenze dei margini polmonari al mediastino.

Aderenza completa, facilmente rimovibile tra la lamina parietale e la viscerale del pericardio. Cuore di volume normale a miocardio bruno e che offre anche chiazze di miocardite di antica data.

Nulla agli orifizii ed alle valvole.

Endocardio liscio trasparente.

Scarsi coaguli sanguigni nelle cavità ventricolari.

Polmoni con lasse aderenze antiche agli apici, espansi, congesti, edematosi.

Milza leggermente aumentata di volume, capsula liscia, polpa abbondante rosso scura.

Fegato scolorito, di volume normale, opaco alla superficie del taglio.

Reni di volume normale con evidente degenerazione torbida della sostanza corticale.

Nulla di notevole nell'apparato gastroenterico ed agli organi genitali.

Edema infiammatorio intenso esteso a tutto il braccio destro ed alla gamba sinistra, dove non solo l'infiltrazione cutanea e del cellulare sottocutaneo si mostra più accentuata, ma esistono anche lesioni profonde dei muscoli con gravi focolai di miosite, sia nei flessori che negli estensori dell'arto.

Come nei casi precedenti, si fece l'esame batterioscopico a fresco, e sia nell'edema cutaneo, che nel sangue e nella milza si rinvennero forme di cocchi spesso unite a catenella.

Benchè la putrefazione piuttosto avanzata lasciasse già presupporre che difficilmente si avrebbe ottenuto, come nei casi precedenti, colture pure, tuttavia feci innesti coi mezzi nutritizii comuni seguendo le solite norme.

Già dopo 20 ore nelle piastre erano comparse diverse varietà di colonie; nei tubi di agar inclinati si era sviluppata una densa patina e solo in alcuni rari punti colonie isolate di streptococchi. Nei mezzi liquidi oltre alla formazione del pulviscolo depositato sulle pareti e caratteristico dello streptococco, si era formata una densa pellicola alla superficie ed un intorbidamento uniforme di tutto il mezzo nutritizio.

Non avendo ottenuto colture pure per giudicare la virulenza, d'altra

parte conoscendo con quanta facilità si attenui nei trapianti lo streptococco, ho creduto bene di rinunciare a tale còmpito, certo di non poterlo avere puro che in condizioni molto attenuate.

Constatato nelle colture che provenivano dai diversi organi la presenza ed una prevalenza dello streptococco sulle altre specie batteriche, benchè tutto lasciasse credere che quelle si fossero diffuse per l'avanzata putrefazione, mi riservai di convalidare col successivo esame microscopico dei singoli organi la diagnosi clinica di una streptococcemia consecutiva a risipola degli arti e della faccia.

I preparati della cute in corrispondenza delle vaste aree in cui si mostrava tumefatta, flittenulosa, con arrossamento erisipelaceo, si vedono invasi da una enorme quantità di streptococchi riuniti in densi ammassi, oltre a numerosissime forme isolate e più ancora riunite a catenelle, disposte qua e là fra le maglie del connettivo, nei vasi, nei bulbi piliferi, nei fondi delle ghiandole sudorifere, nelle maglie del cellulare sottocutaneo, senza che dei varii strati della cute si possa delimitare la zona invasa dai microrganismi.

Fra le alterazioni istologiche notasi la completa distruzione e scomparsa dell'epidermide; qualche punto d'infiltrazione di linfociti, dilatazione e trombosi talvolta micotica dei vasi; peri - meso - ed endoarterite imponentissima con invasione di streptococchi anche nello spessore delle tonache, che a differenza degli altri casi, qui si trovano infiltrate.

L'esame della milza non ha speciale interesse. Gli elementi dell'organo sembrano normali, e sia fra di essi, che nel lume dei vasi si trovano pure con discreta frequenza dei gruppi di streptococchi.

Nei reni sono gravi le lesioni dell'epitelio dei canalicoli in parte tumefatti, degenerati od anche totalmente disfatti, quasi sempre staccati dalla parete dei canalicoli e formanti una massa informe che occlude il loro lume.

Oltre a queste lesioni degli epitelii, si rilevano anche zone in cui è notevole la reazione infiammatoria di tutto il parenchima renale. Gli streptococchi sono più numerosi che nella milza, la loro presenza si nota in tutte le singole parti costituenti l'organo, ed in alcuni preparati si vedono in densi ammassi a trombosare i vasi.

Più di tutto però in questo caso riuscì interessante l'esame dei muscoli, nel cui reperto macroscopico abbiamo rilevato dei focolai di miosite.

Trattati colla colorazione al carmino e successivamente col metodo di G r a m, nei preparati non si vedevano altro che le sezioni delle fibre muscolari divaricate fra di loro da un tessuto interfibrillare non solo

invaso, ma in alcuni punti letteralmente sostituito da ammassi di microrganismi.

I vasi sono dilatati, ripieni di sangue e talvolta trombosati da ammassi di streptococchi.

Degli elementi muscolari, alcuni offrono uno sfibrillamento longitudinale, altri una frammentazione trasversale, altre ancora una completa distruzione.

Un fatto spicca prevalentemente sulle lesioni dei muscoli descritte nei casi precedenti.

L'enorme quantità di microrganismi e la loro invasione nelle fibre muscolari stesse, anche in parti dove il disgregamento di queste non sembrava molto avanzato. Inoltre è notevole l'invasione dei globuli rossi stravasati, nel campo lasciato dal parziale assorbimento delle fibre muscolari, entro il sacco del sarcolemma.

Giova notare come anche la quantità dei microrganismi riscontrati negli altri organi, si mostrasse in questo caso straordinariamente grande, il che potrebbe essere in relazione colla vasta superficie cutanea risipelatosa, la quale formava ampie e facili vie di assorbimento del microrganismo.

L'avere io ottenuto delle colture impure, non compromette menomamente la diagnosi, poichè l'esame dei pezzi lascia escludere la presenza di forme bacillari.

Un' infezione stafilococcica che eventualmente avrebbe potuto associarsi, si può escludere, sia per la mancanza di ascessi, sia per la mancanza specialmente negli organi interni di qualunque altra localizzazione tanto costanti e tipiche di questo microrganismo.

Volendo ora riassumere le note speciali che caratterizzano questi tre casi, abbiamo:

Nel primo, una neoformazione paracapsulare costituita da una infiltrazione cellulare infiammatoria che in minor grado si diffonde all' intorno dei vasi, al perinervio, al tessuto subdurale del midollo spinale ed allo psoas iliaco di sinistra, alterazioni causate da una streptococcemia a tipo emorragico, e simulanti macroscopicamente l'andamento di un neoplasma.

Nel secondo, una trombosi arteriosa con successivi infarti e necrosi nella milza e nei reni, da periarterite consecutiva ad una infezione streptococcica a tipo suppurativo.

Nel terzo, una miosite imponente, a carattere emorragico, da localizzazione streptococcica consecutiva ad una estesa risipola cutanea, da cui ebbe origine una infezione generale sotticoemica.

Contemporaneamente allo studio anatomico della infezione streptococ-

cica, io mi sono altresì occupato, col prof. Tito Carbone, della questione oggidì tanto discussa della cura specifica delle stesse.

I risultati avuti sia sperimentalmente e sull'uomo in altre forme infettive colla sieroterapia, hanno determinato alcuni studiosi a tentare una applicazione di questo principio terapeutico anche per le infezioni streptococciche.

Gli studi di Mironoff e di Roger su questo argomento, e specialmente le osservazioni di Marmorek, lasciavano sperare buoni risultati anche nel campo pratico, e fu appunto seguendo le orme di quest'ultimo che col prof. Carbone ci siamo proposti di preparare una buona sorgente di siero antistreptococcico vaccinando per questa infezione un animale di grossa taglia, e si scelse un'asina. A tale intento occorreva trarre materiale di coltura da tutti i casi che si presentavano per ricercarne una specie che fosse dotata della maggior virulenza possibile.

Come mezzo nutritizio servì una grande quantità d'una miscela di liquido pleurico e brodo. Seguendo i precetti del Marmorek mescolai $^2/_3$ di questo liquido già per sè trasparentissimo, di color citrino, con $^1/_3$ di brodo comune e filtrai la miscela attraverso candela Chamberland.

Ottenemmo così una quantità di circa 4 litri di mezzo nutritizio, che si mostrò eccellente substrato di coltura, e conservato al freddo ed all'oscuro in tubi e palloncini, ci servì per tutta la lunga serie delle nostre esperienze.

Nell'esaltare, passando per l'animale le varie colture onde giungere ad averne una di massima virulenza, ci accadde di osservare che alternando i passaggi nel mezzo di coltura coll'iniezione nel coniglio, anche usando lo stesso substrato nutritizio, non tutti gli streptococchi raggiungevano lo stesso grado di virulenza.

Con alcuni, ad esempio, si arrivò tutto al più a dare la morte con una dose minima di $^1/_{10}$ di cmc. di coltura da 24 ore a 37° e più in là non si potè spingere, mentre altre si poterono elevare ad un grado di virulenza tale da uccidere un coniglio di 1700-2000 gr. in poche ore anche alla dose di $^1/_{100}$, $^1/_{1000}$, $^1/_{1000000}$ e fors'anche meno.

Tale virulenza venne raggiunta dopo numerosi passaggi fatti nell'Istituto di sieroterapia in Milano.

È questo un dettaglio che non urta punto colla unicità oggi ammessa dello streptococco e che ho creduto bene di accennare perchè indica che anche la specie unica di streptococco, come altre specie di microrganismi, può offrire diverse proprietà individuali fra cui va segnata quella cui ho accennato.

Sia nella serie d'iniezioni nella preparazione dell'asina, sia in quella dei

conigli che mi servirono per il passaggio ripetuto del virus, l'intensità della reazione febbrile non corrispondeva ad un maggiore o minor grado di virulenza delle colture usate, cioè, inoculando sia una coltura attiva, sia una meno attiva in dose mortale, l'elevazione della temperatura variava di poco. Nei conigli inoltre si è potuto osservare un rapporto fra virulenza e quantità di coltura usata ed il comparire dell'elevazione termica.

L'intensità della reazione febbrile, inoculando una dose mortale, raggiungeva un massimo che non variava o ben di poco anche aumentando la dose, solo accadeva che la reazione febbrile e la morte dell'animale avvenivano in tempo più breve.

L'animale che servì per la preparazione del siero fu una piccola asina di razza sarda, del peso di 15 miriagrammi.

Le iniezioni di vaccinazione si possono dividere in due serie.

Una prima che si può chiamare preparatoria di iniezioni sottocutanee; una seconda di iniezioni endovenose praticate per le vene dell'orecchio e per la giugulare.

Dopo di aver constatato colla prova della malleina che l'animale non lasciava alcun sospetto d'infezione mocciosa, si tenne un paio di giorni in osservazione per formarsi un concetto della sua temperatura normale, e si constatò che s'aggirava fra 36°,8 e 37°,5.

Il giorno 11 di gennaio si incominciò la preparazione. Le colture venivano sempre controllate per assicurarci della purezza e della rigogliosità di sviluppo.

L'iniezione venne fatta sotto la cute del collo dal lato sinistro con un cmc. di coltura di 24 ore.

Lo streptococco usato proveniva da un ascesso del fegato di un individuo morto da poche ore.

La coltura nelle condizioni che venne usata per l'asina, uccideva il coniglio in 16-20 ore ad una dose di 0,5 cmc.

Già dopo 13 ore si ebbe localmente una reazione intensa con notevole tumefazione, calda, pastosa ed alquanto dolente.

L'animale tuttavia mangiava e si manteneva tranquillo come al solito.

L'andamento della temperatura fu il seguente:

Giorno	11	gennaio,	ore 17,	temperatura	37°,3
»	12	»	» 8,	»	38°,2
»	13	»	» 8,	»	38°,5
»	14	»	» 8,	»	38°,4 (1)

(1) La tumefazione si è fatta più dolente, l'animale si mostra abbattuto e rifiuta il cibo.

Giorno 14 gennaio, ore 17, temperatura 37,°5
» 15 » » 8, » 37°,5
» 15 » » 17, » 37° (1)
» 16 » » 8, » 36°,8 (2).

(1) Notevole miglioramento anche dei fatti locali.
(2) Persiste sempre un po' d'infiltrazione nel luogo della iniezione.

Giorno 17 gennaio, ore 18. — IIª iniezione. — 2 cmc. di coltura sotto la cute del collo dal lato sinistro. — La provenienza e le condizioni di sviluppo dello streptococco sono identiche a quelle della precedente iniezione.

Giorno 18 gennaio, ore 16, temperatura 37°,2
» 17-19 » » 8, » 34°,4
» 20-21 » » 8, » 37°,6-37°,1.

La reazione consecutiva a questa iniezione fu scarsa, si manifestò dopo 14 ore e scomparve in 3ª-4ª giornata.

Giorno 21 gennaio, ore 18. — IIIª iniezione sottocutanea di 5 cmc. di coltura come le precedenti e della stessa provenienza. L'iniezione venne fatta poco al disotto della precedente verso la regione mediana del collo.

Giorno 21 gennaio, ore 17, temperatura 37°,3
» 22 » » 8, » 38°,9 (1)
» 22 » » 20, » 39°,3
» 23 » » 8, » 39°,5
» 24 » » 8, » 38°,3
» 25-26-27-28-29 » » 8, » 37°1,37°4.

(1) Forte reazione locale con tumefazione notevole persistente per 7-8 giorni con residui d'infiltrazione sottocutanea, che rendono meno scorrevole la cute della parte.

Giorno 20 gennaio, ore 16. — IVª iniezione di 5 cmc. di coltura di streptococco proveniente da un flemmone del braccio ed esaltato al punto che $^1/_{100}$ di essa uccideva in meno di 20 ore un coniglio di 1700 gr. L'iniezione venne fatta nell'ascella sinistra persistendo un po' di rigidità nella cute del collo.

Giorno 30 gennaio, ore 16, temperatura 37°,1
» 31 » » 8, » 40°,5 (1)
» 1 febbraio » 8, » 39°,4 (2)

(1) Rifiuta il cibo.
(2) Mangia di mala voglia.

Giorno	2	febbraio,	ore 8,	temperatura	38^0,8	
»	3	»	» 8,	»	38^0,3 (1)	
»	3	»	» 14,	»	38^0,4	
»	4	»	» 8,	»	38^0,2	
»	5	»	» 8,	»	37^0,8	
»	6	»	» 8,	»	37^0,7 (2)	
»	7-8-9-10	»	» 8,	»	37^0,3-37^0,5.	

(1) Riprende l'aspetto normale.
(2) Oltre alla solita reazione locale si formò un piccolo ascesso, che aperto e disinfettato, guarì dopo 3 giorni, tanto che il giorno 10 venne giudicato in condizioni normali.

Giorno 11 febbraio, ore 17. — V^a ed ultima iniezione sottocutanea di una coltura mortale alla dose di $^1/_{100}$ per il coniglio e proveniente da un'altra infezione flemmonosa.

L'iniezione si pratica nella porzione superiore del collo in corrispondenza del solco della giugolare.

Giorno	11	febbraio,	ore 17,	temperatura	37^0,3
»	12	»	» 8,	»	39^0,8 (1)
»	13	»	» 8,	»	39^0,3
»	14	»	» 8,	»	37^0,8.

(1) L'animale è alquanto abbattuto, rifiuta la biada e mastica poco fieno. Nel luogo dell'iniezione si è manifestata una estesa tumefazione, per cui il rifiuto del cibo si potrebbe attribuire in parte ad una certa difficoltà di deglutizione per la tumefazione dolorosa insorta nella regione superiore del solco giugulare destro.

Benchè ridotta in parte, esiste ancora una estesa e dura tumefazione, ma le condizioni generali dell'animale sono pressochè ritornate normali. Consuma quotidianamente la sua razione di biada e di fieno.

Giorno	16	febbraio,	ore 8,	temperatura	37^0,5
»	17	»	» 8,	»	37^0,2
»	13	»	» 8,	»	37^0,5 (1).

(1) La tumefazione è quasi completamente scomparsa. Il peso dell'animale si mantiene di 15 miriagrammi.

Qui termina la serie delle iniezioni *sottocutanee* con le quali in meno di 40 giorni l'asina ebbe complessivamente a sopportare 23 cmc. di coltura di streptococco senza perdita alcuna di peso nè accenno alcuno a deperimento.

Da quanto abbiamo esposto risulta che non ostante la diversa provenienza delle colture ed una notevole diversità di virulenza e di quantità, la reazione locale e febbrile non variarono di molto, e ciò indicò la possibilità di poter tentare le successive iniezioni per la via endovenosa, confidando di ottenere con esse maggiore effetto in minor spazio di tempo.

La comparsa dell'ascesso va unicamente riferita alla possibilità che aveva l'animale di infettarsi il punto dell'iniezione o coricandosi a terra, o soffregandosi col muso. Ciò lo posso asserire con sicurezza, poichè la coltura inoculata era indiscutibilmente pura, nell'ascesso invece si trovarono diverse specie di microrganismi.

Il corso delle iniezioni venne piuttosto accelerato perchè non si ebbero mai manifestazioni di deperimento dell'animale, benchè fra una iniezione e l'altra si fosse lasciato unicamente quel lasso di tempo appena sufficiente per lasciar riprendere all'animale condizioni pressochè normali. Usai colture attenuate da principio, appunto per dare scosse meno violenti e per renderne di poi più facile il sopportare colture virulenti.

Volli inoltre servirmi di colture di varia provenienza per accertarmi se alla varietà di derivazione corrispondesse una diversa reazione locale e generale, ma ciò non è avvenuto decisamente.

La serie delle iniezioni endovenose si cominciò il giorno 19 febbraio, e per la prima si limitò ad una dose di soli cmc. 2 $^1/_2$ della coltura di strepto di cui sottocute ne aveva già sopportato 5 cmc. in una sola volta (IV iniezione sottocutanea). Questa coltura però, mediante parecchi passaggi sul coniglio, si era notevolmente esaltata.

L'iniezione venne fatta in una vena dell'orecchio destro alle ore 14 del giorno 19.

Giorno	19	febbraio,	ore 8,	temperatura	37°,3
»	19	»	» 22,	»	38°,7
»	20	»	» 8,	»	39° (1).

(1) Leggera tumefazione circoscritta all'orecchio.

L'animale non è molto abbattuto e non tralasciò mai di mangiare la sua razione. Il giorno 21 la temperatura ridiscese a 37°,8 per ritornare nei giorni successivi nei limiti normali fra 37°,2-37°,5.

Giorno 13 marzo, ore 17. — II^a iniezione endovenosa. — 10 cmc. nelle vene dell'orecchio sinistro di una coltura dello stesso streptococco usato per la I^a iniezione endovenosa esaltata ancora con successivi pas-

saggi e di cui bastava una dose di $^1/_{10000}$ per uccidere in meno di 24 ore conigli del peso di 1500-1700 grammi.

Giorno	13,	marzo,	ore 8,	temperatura	37°,3
»	14,	»	» 8,	»	39°,3
»	15,	»	» 8,	»	38°,5
»	16-17,	»	» 8,	»	38°,4
»	18,	»	» 8,	»	37°,3
»	19-20-21,	»	» 8,	»	37°,5-37°.

Nessuna reazione locale.

Giorno 4 aprile, ore 11. — IIIª iniezione endovenosa di 15 cmc. di coltura identica per provenienza e virulenza a quella usata la volta precedente.

Giorno	4	aprile,	ore 8,	temperatura	37°,3
»	4	»	» 16,	»	39°
»	5	»	» 8,	»	38°,5
»	6	»	» 8,	»	38°,2
»	7	»	» 8,	»	37°,5 (1)
»	8	»	» 8,	»	38°
»	9	»	» 8,	»	38°,5
»	10	»	» 8,	»	37°,7
»	11-12-13	»	» 8,	»	37°,7-37°,2.

(1) Si manifestò un ascesso nel punto dell'iniezione in seguito al quale si ebbe un nuovo aumento di temperatura. La notte del giorno 9 si aperse spontaneamente, e medicato la mattina successiva, guarì in 4 giorni.

La causa di tale ascesso si deve forse ad una reazione infiammatoria destata localmente da piccola quantità di coltura che per bruschi movimenti dell'animale andò a cadere nei linfatici perivascolari.

Non ho potuto fare l'esame batteriologico del pus che ne è uscito, essendosi aperto spontaneamente durante la notte ed in mia assenza.

Giorno 16 aprile, ore 16. — IVª iniezione di 20 cmc. di coltura streptococcica sempre rigogliosissima, della stessa provenienza e sempre più attiva.

Giorno	16	aprile,	ore 8,	temperatura	37°,4
»	17	»	» 8,	»	38°,1
»	18	»	» 11,	»	37°,8
»	19-20-21	»	» 8,	»	37°,6-37°,2.

Nessuna reazione locale e nessun fenomeno di abbattimento.

Giorno 27 aprile, ore 16. V^a iniezione. — Trovata pervia una vena dell'orecchio destro, iniettai per questa via altri 40 cmc. di coltura dello stesso streptococco attivissima come nell'iniezione 3^a e 4^a

Giorno	27 aprile,	ore 8,	temperatura	37°,4
»	28 »	» 8,	»	38°,3
»	29 »	» 9,	»	37°,8
»	30 »	» 8,	»	37°,5
»	1-2-3 maggio	» 8,	»	37°,5-37°.

Nessuna reazione locale nè risentimento generale.

È evidente che in queste ultime iniezioni, benchè aumentasse la virulenza della coltura e la quantità, la reazione febbrile benchè persistente, diminuiva sempre in intensità ed in durata.

L'animale non solo mantenne il suo peso primitivo, ma aumentò di parecchi chilogrammi.

Così con questa serie di iniezioni endovenose il nostro animale finì coll'aver sopportato altri 87 cmc. e $^1/_2$ di coltura attivissima in circolo e complessivamente 110 cmc. di coltura in un periodo di tempo relativamente breve di tre mesi e mezzo.

Benchè la reazione febbrile nelle iniezioni endovenose fosse di minor durata che nelle sottocutanee, si credette bene di lasciar intercorrere fra l'una e l'altra un periodo più lungo di tempo per non arrischiare un marasma che una volta si fosse iniziato, certamente sarebbe stato di conseguenze fatali, tanto più che per ragioni economiche ci servimmo di un animale alquanto avanzato in età.

Ci eravamo proposti di osservare se, come pare molto verosimile, la maggior durata della reazione febbrile nelle iniezioni sottocutanee fosse in relazione con una maggior persistenza dello streptococco se messo sottocute anzichè in circolo, ma dovemmo rinunciare a tale esperimento, essendo la nostra asina morta durante una forte iniezione praticata successivamente ad un salasso che si credette opportuno di fare per provare il valore terapeutico del sangue, quando l'animale aveva raggiunto un grado di immunizzazione da cui si sarebbe potuto trarre del buon siero.

Tenendo calcolo delle osservazioni di Marmoreck, che trovò tossico il siero anche dopo poche settimane dalla iniezione di coltura da streptococco, si lasciò trascorrere più di un mese dall'ultima iniezione al giorno del salasso, mantenendo l'animale nelle migliori condizioni possibili.

Il giorno 29 di maggio si cavò dalla giugulare di destra la quantità di circa 1400 cmc. circa di sangue.

Raccolto, seguendo le solite norme, il siero che da questo ne venne

spremuto, si intraprese con esso una serie di prove sul coniglio che qui brevemente riassumo.

Valutammo la dose minima sicuramente mortale, in poche ore per il coniglio con due colture che tenevo disponibili, e credemmo opportuno l'inoculare in circolo a due di essi quantità diverse di siero, infettandoli poscia contemporaneamente ad un coniglio di controllo.

Eccone i risultati:

N. del coniglio	Peso kg.	Quantità di siero inoculato entro le vene	Quantità di coltura inoculata pure entro le vene	*Esito*
1	1200	5 cmc. di siero di asina nelle vene dell'orecchio destro	$^1/_{10}$ di coltura in brodo di streptococco di 24 ore nelle vene dell'altro orecchio	Muore dopo 6 giorni con imponente setticoemia.
2	1360	2 cmc. di siero come sopra	Infezione come sopra con $^1/_{10}$ della stessa coltura	Muore in meno di 2 giorni. Setticoemia abbondante.
3	1300	Nulla	Infezione come sopra di controllo.	Muore in 20 ore, pure con abbondante setticoemia.
4	1600	2 cmc. di siero di asina nelle vene dell'orecchio destro	$^1/_{1000}$ di una coltura di 24 ore come la precedente in brodo ed essudato nell'altro orecchio	Muore dopo 4 giorni con ricca setticoemia.
5	1450	$^1/_2$ cmc. di siero come il n. 4	$^1/_{1000}$ della stessa coltura del n. 4 entro le vene	Muore dopo 50 ore collo stesso reperto dei precedenti.
6	1630	Nulla	$^1/_{1000}$ come sopra per controllo	Muore in 30 ore come gli altri con reperto tipico ed una setticoemia abbondante.

Da questi risultati parrebbe che col siero da noi così preparato, si potesse ottenere nei conigli solo un certo ritardo nella morte per infezione streptococcica.

Un tentativo di cura collo stesso siero in un caso di risipola grave nell'uomo ha dato risultato negativo. Per altro questi esperimenti furono tanto limitati da non permettere conclusioni decisive.

Malgrado che i risultati da noi ottenuti siano poco incoraggianti, possano ulteriori ricerche realizzare l'aspirazione di migliori risultati nel campo sperimentale e nell'applicazione della sieroterapia per le infezioni streptococciche anche nell'uomo.

Torino, luglio 1896.
